



(19) **RU** (11) **2026643** (13) **C1**
(51) **G A 61 B 17/00, A 61 K 35/48**

Комитет Российской Федерации
по патентам и товарным знакам

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ к патенту Российской Федерации

1

(21) 92015909/14
(22) 25.12.92
(46) 20.01.95 Бюл. № 2
(75) Зыбин ДВ; Пригода АС; Васильев ВИ; Аكو-
плин АС; Савицкий СС.
(73) Зыбин Дмитрий Владимирович
(56) Трансплантация органов. Тезисы докл. X
Всесоюзная конференция по трансплантации ор-
ганов, Киев, 1985, с.32-33.
(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С НАРУ-
ШЕНИЕМ МУЖСКОЙ ПОЛОВОЙ ФУНКЦИИ

2

МЕТОДОМ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

(57) Изобретение относится к области медицины и касается лечения больных с нарушениями мужской половой функции в том числе, страдающих импотенцией и мужским бесплодием. Поставленная задача решается за счет того, что пациенту под белочную оболочку ливка вводят суспензию клеток Лейдига (клеток эмбриональной тестикулярной ткани) в количестве не менее 2 млн. клеток в 1 мл 1 табл.

RU

2026643

C1

Изобретение относится к области медицины и касается лечения больных с нарушением мужской половой функции.

Наиболее типичными проявлениями дисфункции органов мужской половой сферы является импотенция и мужское бесплодие, одной из основных причин которых могут служить нарушения сперматогенеза и андрогенная недостаточность – сниженный уровень мужских половых гормонов.

Подобные нарушения могут носить первичный характер или проявляться вторично как последствия иных патологий, в частности простатита или венерических заболеваний.

По степени тяжести неблагоприятных социальных последствий Всемирная Организация Здравоохранения поставила проблему мужского бесплодия сразу вслед за проблемами онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний.

Тактика лечения конкретных нарушений мужской половой функции определяется характером и степенью тяжести патологии, особенностями физического и психического статуса пациента и зачастую носит симптоматический характер.

Наиболее распространенный метод лечения андрогенной недостаточности состоит во введении в организм препаратов андрогенных гормонов, в первую очередь, тестостерона и его синтетических аналогов.

Однако в большинстве случаев гормонотерапия не приводит к полному восстановлению нормальной репродуктивной функции и лечение носит поддерживающий характер, не устраняющий причины заболевания.

Известен также метод лечения андрогенной недостаточности при вторичном гипогонадизме путем трансплантации пациенту гипофизарно-гипоталамического комплекса.

Понятна практическая сложность осуществления подобных операций, требующих, в частности, труднодоступного трупного или донорского материала.

Наиболее близким к предложенному по технической сущности является метод лечения андрогенной недостаточности, заключающийся в пересадке пациенту донорского яичка на сосудистых связях.

Метод даст хорошие результаты, но имеет определенные недостатки, связанные с проведением больших хирургических операций и необходимостью иммуносупрессивной терапии. Кроме того, необходимость использования трупного или донорского материала создает дополнительные трудности.

Целью изобретения являлась разработка метода лечения больных с нарушением мужской половой функции, в том числе, мужского бесплодия и импотенции, преимущественно связанных с андрогенной недостаточностью любой этиологии, позволяющего, в частности, стабилизировать в организме человека физиологически приемлемый уровень андрогенных гормонов.

Эта цель была достигнута в результате имплантации под белочную оболочку яичка человека суспензии жизнеспособных клеток Лейдига.

Сущность предложенного способа состоит в следующем.

Предварительно готовят суспензию жизнеспособных клеток Лейдига – клеток тестикул эмбриона коровы, свиньи или человека.

Могут быть использованы клетки Лейдига любого происхождения, поскольку эмбриональная ткань при трансплантации не вызывает реакции отторжения.

Для приготовления суспензии должен быть использован изотонический раствор, чтобы избежать осмотических эффектов, однако наиболее целесообразно пользоваться растворами, содержащими питательный субстрат для клеток, в частности, составами стандартных сред для клеток животной ткани – средами Игла, раствором Хэнкса, средой 199 и подобными. Желательная плотность суспензии – не менее 2 млн. клеток в 1 мл. Все процедуры по подготовке суспензии должны проводиться в асептических условиях, а сама суспензия должна быть стерильной. Под местным обезболиванием, например, с использованием хлорэтила, суспензию вводят под белочную оболочку яичка. Эффективная доза имеет порядок не менее 2 млн. клеток. Эту дозу желательно ввести в объеме, не превышающем 1 мл, чтобы не вызывать излишней травматизации тканей и болевых ощущений. Лечебная процедура технически легко осуществима и может выполняться даже амбулаторно. Способ не имеет противопоказаний, не дает осложнений.

В тех случаях, когда клетки Лейдига у пациента утратили нормальную способность вырабатывать тестостерон, имплантация донорских клеток Лейдига оказывает двойной эффект – самостоятельно развиваясь, имплантированные клетки вырабатывают тестостерон, поступающий в кровяное русло; вступая в контакт с клетками хозяина, имплантированные клетки стимулируют их полноценное развитие и функционирование. Можно полагать, что жизнеспособные и полноценные имплантируемые клетки

способны заместить дефектные клетки хозяина, по крайней мере, частично.

Практическая реализация метода не требует использования препаратов иммуносупрессоров.

Большой объем проведенных экспериментов позволяет заключить, что в 98% случаев, инъецируемые под белочную оболочку яичка клетки Лейдига способны к фиксации в новой среде и к активному размножению.

В тех же случаях, когда клетки тестикул хозяина полностью утратили жизнеспособность, инъекции суспензионных клеток могут периодически повторяться и физиологический эффект их воздействия может обеспечиваться за счет синтезируемого ими тестостерона.

Эффективность предлагаемого метода была подтверждена экспериментами на животных и в опытах на добровольцах.

В частности, данные по эффективности предлагаемого метода в экспериментах на частично кастрированных крысах-самцах показаны в таблице.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что имплантация клеток Лейдига обеспечивает быстрый и высокий подъем уровня тестостерона в крови. У животных, которым клетки Лейдига не вводили, концентрация тестостерона оставалась следовой.

В опытах на добровольцах через несколько дней после операции отмечено повышение уровня тестостерона в крови и значительное улучшение субъективных ощущений – появление поллюций, спонтанных и адекватных эрекций. В течение периода наблюдений было зафиксировано увеличение яичек в размерах, возрастание их плотности, повышение тургора и снижение складчатости мошонки, возрастание количества сперматозоидов при одновременном увеличении их подвижности.

Однократная имплантация клеток Лейдига обеспечивает стойкий эффект на протяжении до 1 года (срок наблюдений).

Анализ патентной и научно-технической литературы показал, что сведения об использовании клеток Лейдига для успешного лечения андрогенной недостаточности у человека отсутствуют и заявитель на этом основании считает, что предложенный способ соответствует требованиям, предъявляемым к изобретению.

Пример 1. Больной Н., 35 лет. Четыре года назад диагностирована азооспермия. Лечение по традиционной схеме – сустаномом и препаратом хГ внутримышечно – оказалось неэффективным. Содержание тестостерона в крови – 4,8 ммоль/л.

После ревизии органов репродуктивного тракта под белочную оболочку яичка было введено 2 млн клеток Лейдига.

Через 10 дней в спермограмме обнаружено 1-2 живых сперматозоида в поле зрения, содержание тестостерона в крови – 12,4 ммоль/л. При повторном обследовании через 1 месяц на спермограмме – 4-6 живых сперматозоидов в поле зрения, уровень тестостерона – 20,1 ммоль/л. Через 6 месяцев наблюдалось 10-12 живых сперматозоидов в поле зрения и 26,6 ммоль/л тестостерона.

Пример 2. Больной А., 56 лет. Поступил с жалобами на отсутствие адекватных и спонтанных эрекций, раздражительность, быструю утомляемость, бессоницу. Поставленный диагноз – возрастная эректильная дисфункция репродуктивного тракта при отсутствии сосудистого компонента, нейроциркулярная дистония. Содержание тестостерона в крови – 1,43 ммоль/л.

Проведенная комплексная терапия – спеманом, тестобромлицином, пантокринном – положительного результата не дала.

Под белочную оболочку обоих яичек введено по 2 млн. клеток Лейдига. Через 7 дней отмечены поллюции, содержание тестостерона в крови поднялось до 5,2 ммоль/л. Через 10 дней отмечено появление спонтанных эрекций, содержание тестостерона в крови возросло до 7,4 ммоль/л. Через 1 месяц содержание тестостерона в крови составляло 10,2 ммоль/л.

Пример 3. Больной А., 40 лет, состоит в браке 12 лет. Поступил с жалобами на бесплодие. Поставленный диагноз – олигоастенозооспермия.

Жена гинекологически здорова.

Спермограмма при поступлении: объем спермы 3,5 мл, pH 7,6, цвет – сероватый, консистенция – вязкая, разжижение 10 мин. В 1 мл эякулята 1 млн. сперматозоидов. В поле зрения – 1-2 подвижных сперматозоида, 5-7 клеток сперматогенеза, 80-100 лейкоцитов, 1-3 эритроцита. ЛГ 8,6 мЕД/мл, ФСГ 2,47 мЕД/мл. Содержание тестостерона – 9,3 ммоль/л.

В условиях стационара под белочную оболочку обоих яичек было введено по 3 млн. клеток Лейдига. Каких-либо послеоперационных осложнений не наблюдалось.

Через 3 месяца после проведенного лечения: объем спермы 3,5 мл, pH 7,5, цвет – сероватый, консистенция – вязкая, разжижение 10 мин. В 1 мл эякулята 48 млн сперматозоидов. В поле зрения 70% подвижных сперматозоидов через 15 мин и 50% через 30 мин. ЛГ 3,6 мЕД/мл, ФСГ 2,47 мЕД/мл. Содержание тестостерона 18,7 ммоль/л.

Пример 4. Больной С., 29 лет. Поступил с диагнозом эректильная дисфункция. Содержание тестостерона в норме; спермограмма нормальная.

Под белочную оболочку обоих яичек введено по 3 млн. клеток Лейдига.

Через 3 дня наступило субъективное улучшение состояния, появились выраженные эрекции, адекватное либидо.

Таким образом, представленные результаты показывают высокую эффектив-

ность предложенного способа, способствующего нормализации уровня тестостерона в крови (7-35 ммоль/л) в среднем на десятый день после имплантации клеток Лейдига. Явные преимущества предложенного способа перед известными состоят в его предельной простоте при отсутствии противопоказаний для его осуществления.

Способ показан для лечения различных форм нарушения мужской половой функции.

Импантировано клеток Лейдига	Концентрация тестостерона в крови			
	до операции	после операции		
		7 дней	14 дней	30 дней
Аллотрансплантация 500 000 клеток в 0,3 мл	Следы	141 ± 24	205 ± 47	450 ± 121
Ксенотрансплантация 250 000 клеток в 0,1 мл	Следы	156 ± 31	221 ± 56	540 ± 138

Примечание. В эксперименте были использованы беспородные половозрелые крысы-самцы массой 160-240 г, у которых оперативным путем было удалено одно яичко. При ксенотрансплантации животным вводили клетки Лейдига теленка. Полученные данные по концентрациям тестостерона были обработаны статистическими методами и являются достоверными.

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С НАРУШЕНИЕМ МУЖСКОЙ ПОЛОВОЙ ФУНКЦИИ МЕТОДОМ ТРАНСПЛАНТАЦИИ, отличающийся тем, что под бело-

чную оболочку яичка трансплантируют жизнеспособные клетки Лейдига эмбрионального происхождения в дозе не менее 2 млн клеток в 1 мл.

Редактор Т. Пилипенко

Составитель Д. Зыбин
Техред М.Моргентал

Корректор Л. Филь

Заказ 1114

Тираж
НПО "Поиск" Роспатента

Подписное

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., 4/5

Производственно-издательский комбинат "Патент", г. Ужгород, ул. Гагарина, 101